

Notice : Information du patient

Orkambi 75 mg/94 mg granulés en sachet

Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet

Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet

lumacaftor/ivacaftor

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant commence à prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à son médecin ou à votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. QU'EST-CE QU'ORKAMBI ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT QUE VOTRE ENFANT PRENNE ORKAMBI ?
3. COMMENT ORKAMBI DOIT-IL ÊTRE PRIS ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER ORKAMBI
6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS CE QUE CONTIENT ORKAMBI

1. QU'EST-CE QU'ORKAMBI ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Orkambi contient deux substances actives, le lumacaftor et l'ivacaftor. C'est un médicament utilisé pour le traitement au long cours de la mucoviscidose chez les patients âgés d'un an et plus et porteurs d'une modification particulière (appelée mutation *F508del*) touchant le gène responsable de la synthèse d'une protéine appelée CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), qui a un rôle important pour réguler le flux de mucus dans les poumons. Chez les personnes porteuses de la mutation, une protéine CFTR anormale est produite. Les cellules contiennent deux copies du gène *CFTR* ; Orkambi est utilisé chez les patients chez lesquels la mutation *F508del* est présente sur les deux copies du gène (patients homozygotes).

Le lumacaftor et l'ivacaftor agissent ensemble pour améliorer la fonction de la protéine CFTR anormale. Le lumacaftor augmente la quantité de protéines CFTR disponibles et l'ivacaftor aide la protéine anormale à mieux fonctionner.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT QUE VOTRE ENFANT PRENNE ORKAMBI ?

Votre enfant ne doit jamais prendre Orkambi

- s'il est allergique au lumacaftor, à l'ivacaftor ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien avant que votre enfant prenne Orkambi.

Orkambi ne doit pas être utilisé chez les patients **chez qui la mutation F508del du gène CFTR n'est pas présente sur les deux copies du gène**. Si vous avez été informé(e) que votre enfant a une maladie **du foie ou des reins**, parlez-en à son médecin avant que votre enfant prenne Orkambi car il pourra être nécessaire d'adapter la dose d'Orkambi.

Des anomalies des analyses de sang du bilan hépatique ont été observées fréquemment chez certains patients recevant Orkambi. Informez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente l'un des symptômes suivants, car ils pourraient être un signe de problèmes au niveau du foie :

- douleur ou gêne dans la région supérieure droite de l'abdomen ;
- coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux ;
- perte d'appétit ;
- nausées ou vomissements ;
- urines de couleur foncée ;
- confusion mentale.

Avant et pendant le traitement par Orkambi, en particulier la première année, le médecin de votre enfant devra demander certaines analyses de sang pour contrôler le fonctionnement du foie de votre enfant.

Des cas de dépression (incluant des idées et comportements suicidaires), apparaissant généralement au cours des trois premiers mois de traitement, ont été rapportés chez des patients traités par Orkambi.

Consultez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente l'un des symptômes suivants qui peuvent être des signes de dépression : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel ou pensées d'automutilation ou de suicide. Des événements respiratoires tels qu'**essoufflement, oppression thoracique ou rétrécissement des voies respiratoires** ont été observés chez des patients qui débutaient un traitement par Orkambi, en particulier chez des patients dont la fonction pulmonaire est diminuée. Si la fonction pulmonaire de votre enfant est diminuée, son médecin le surveillera peut-être plus étroitement au début du traitement par Orkambi.

Une **augmentation de la pression artérielle** a été observée chez certains patients traités par Orkambi. Il est possible que le médecin de votre enfant surveille la pression artérielle de votre enfant au cours de son traitement par Orkambi.

Une **anomalie du cristallin de l'œil** (cataracte) sans effet sur la vision a été observée chez des enfants et adolescents recevant Orkambi ou l'ivacaftor seul (l'un des composants d'Orkambi). Le médecin de votre enfant pourra effectuer des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement par Orkambi.

Orkambi n'est pas recommandé chez les patients ayant reçu une **greffe d'organe. Enfants âgés de moins d'un an**

On ne sait pas si Orkambi est sûr et efficace chez les enfants âgés de moins d'un an. Par conséquent, Orkambi ne doit pas être utilisé chez ces enfants.

Autres médicaments et Orkambi

Informez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

En particulier, informez le médecin de votre enfant si votre enfant prend l'un des médicaments suivants :

- antibiotiques (utilisés dans le traitement des infections bactériennes), par exemple : tétracycline, clarithromycine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, érythromycine
- antiépileptiques (utilisés dans le traitement des convulsions [ou crises d'épilepsie]), par exemple :

phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne

- benzodiazépines (utilisées dans le traitement de l'anxiété, des troubles du sommeil [insomnie], de l'agitation, etc.), par exemple :

midazolam, triazolam

- antifongiques (utilisés dans le traitement des infections fongiques, ou mycoses), par exemple : fluconazole, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- immunosuppresseurs (utilisés après une transplantation d'organe), par exemple : ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus
- médicaments à base de plantes, par exemple : millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- médicaments anti-allergiques (utilisés dans le traitement des allergies et/ou de l'asthme), par exemple :

montélukast, fexofénadine

- antidépresseurs (utilisés dans le traitement de la dépression), par exemple : citalopram, escitalopram, sertraline, bupropion

- anti-inflammatoires (utilisés pour diminuer l'inflammation), par exemple : ibuprofène
- antagonistes des récepteurs H2 (utilisés pour diminuer les sécrétions acides de l'estomac), par exemple :

ranitidine

- glucosides cardiotoniques (utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée et des troubles du rythme cardiaque appelés fibrillation auriculaire), par exemple :

digoxine

- anticoagulants (utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang ou leur développement dans le sang et les vaisseaux sanguins), par exemple :

warfarine, dabigatran

- contraceptifs (utilisés pour empêcher la survenue d'une grossesse) :

sous formes de contraceptifs oraux, injectables et implantables ainsi que dispositifs transdermiques ; cela peut inclure l'éthinylestradiol, la noréthistérone et d'autres progestatifs. Ces méthodes de contraception ne doivent pas être considérées comme suffisamment efficaces lorsqu'elles sont utilisées au cours d'un traitement par Orkambi.

- corticoïdes (utilisés pour traiter l'inflammation) tels que : méthylprednisolone, prednisone
- inhibiteurs de la pompe à protons (utilisés dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et des ulcères) :

oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole

- antidiabétiques oraux (utilisés dans le traitement du diabète de type 2) : répaglinide

Des cas de résultats faussement positifs des tests de dépistage urinaire du tétrahydrocannabinol (THC, un composant actif du cannabis) ont été rapportés chez des patients recevant Orkambi. Le médecin de votre enfant demandera peut-être un autre test afin de vérifier les résultats.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des sensations vertigineuses, susceptibles d'avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, ont été rapportées **chez des patients recevant l'ivacaftor**, un composant d'Orkambi.

Si un enfant ressent des sensations vertigineuses pendant le traitement par Orkambi, il est recommandé qu'il ne fasse pas de bicyclette et n'effectue pas d'autres activités nécessitant toute son attention tant que ces symptômes persistent.

Orkambi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT ORKAMBI DOIT-IL ÊTRE PRIS ?

Veillez à toujours donner ce médicament à votre enfant en suivant exactement les indications de son médecin. Vérifiez auprès de son médecin en cas de doute.

Le médecin de votre enfant déterminera la dose qui lui convient. Votre enfant doit continuer à utiliser tous ses autres médicaments, sauf si son médecin vous dit d'arrêter l'un d'entre eux.

Dose recommandée

La dose recommandée chez les patients âgés d'un an et plus est indiquée dans le tableau ci-dessous. Orkambi doit être pris le matin et le soir (à 12 heures d'intervalle), avec un repas contenant des graisses.

Il existe différents dosages d'Orkambi en fonction de l'âge et du poids de l'enfant. Vérifiez que la posologie correcte a été prescrite à votre enfant (voir ci-dessous).

Âge	Poids	Produit	Dose	
			Matin	Soir
1 à moins de 2 ans	7 kg à moins de 9 kg	Orkambi 75 mg/94 mg granulés en sachet	1 sachet	1 sachet
	9 kg à moins de 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet	1 sachet	1 sachet
	14 kg et plus	Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet	1 sachet	1 sachet
2 à 5 ans	Moins de 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet	1 sachet	1 sachet
	14 kg et plus	Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet	1 sachet	1 sachet

Si votre enfant a des problèmes hépatiques modérés ou sévères, il pourra être nécessaire que son médecin réduise la dose d'Orkambi car le foie de votre enfant n'éliminera pas le médicament aussi rapidement que chez les enfants ayant une fonction hépatique normale.

- **problèmes hépatiques modérés** : la dose pourra être réduite à un sachet par jour le matin et un sachet tous les deux jours le soir ;
- **problèmes hépatiques sévères** : la dose pourra être réduite à un sachet par jour le matin, ou moins fréquemment. La dose du soir ne doit pas être administrée.

Mode d'administration

Orkambi doit être pris par voie orale. Chaque sachet est à usage unique.

Vous pouvez commencer à donner Orkambi à votre enfant n'importe quel jour de la semaine. Comment donner Orkambi à votre enfant :

- Tenir le sachet de granulés avec le trait de coupe vers le haut.
- Agiter doucement le sachet pour que le contenu se dépose.
- Ouvrir le sachet en le déchirant ou en le découpant le long du trait de coupe.
- Mélanger tout le contenu d'un sachet avec une cuillère à café (5 mL) d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge. L'aliment ou le liquide servant à la préparation du mélange doit être à température ambiante ou inférieure. Les aliments semi-liquides ou les liquides adaptés à l'âge sont par exemple : compotes de fruits, purées de légumes, yaourts aromatisés, eau, lait, lait maternel, lait infantile ou jus de fruit.
- Une fois le médicament mélangé, il doit être immédiatement administré à votre enfant. Si cela n'est pas possible, il devra être administré au plus tard dans l'heure suivant la réalisation du mélange. Il convient de bien s'assurer que le mélange est ingéré immédiatement et en totalité.
- Un repas ou une collation riche en graisses doivent être pris immédiatement avant ou après le médicament (des exemples de repas ou collations riches en graisses sont présentés ci-dessous).

Il est important de **prendre Orkambi avec un repas ou une collation contenant des graisses** pour obtenir la concentration adéquate du médicament dans le corps. Les repas et collations mentionnés dans les recommandations pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose ou les repas recommandés dans les conseils généraux de nutrition contiennent des quantités appropriées de graisses. Les repas ou collations contenant des graisses sont par exemple ceux qui sont préparés avec du beurre ou des huiles ou ceux contenant des œufs. Exemples d'autres aliments contenant des graisses :

- fromage, lait maternel, lait infantile, lait entier, laitages entiers ;
- viandes, poissons gras ;
- avocat, houmous, produits à base de soja (tofu) ;
- barres ou boissons nutritives.

Si votre enfant a pris plus d'Orkambi qu'il n'aurait dû

Demandez conseil à son médecin ou à votre pharmacien. Si possible, ayez votre médicament et cette notice avec vous. Votre enfant pourra présenter des effets indésirables, notamment ceux mentionnés dans la rubrique 4 ci-après.

Si vous oubliez de donner Orkambi à votre enfant

S'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de la prise oubliée, donnez la dose oubliée avec un repas ou une collation contenant des graisses. Sinon, attendez et donnez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne donnez pas de dose double à votre enfant pour compenser la dose que vous avez oublié de donner.

Si vous arrêtez de donner Orkambi à votre enfant

Vous devez donner Orkambi à votre enfant aussi longtemps que son médecin le recommande. N'arrêtez pas sans l'avis de son médecin. Vous devez continuer à donner ce médicament comme le prescrit votre médecin, même si votre enfant se sent bien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables observés avec Orkambi et avec l'ivacaftor administré seul (une des substances actives d'Orkambi) sont présentés ci-dessous et peuvent survenir lors du traitement par Orkambi.

Les effets indésirables graves d'Orkambi sont notamment une augmentation des enzymes hépatiques dans le sang, une atteinte hépatique et une aggravation d'une maladie hépatique sévère préexistante. La détérioration de la fonction hépatique peut être fatale. Ces effets indésirables graves sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100).

Informez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente l'un des symptômes suivants :

- douleur ou gêne dans la région supérieure droite de l'abdomen ;
- coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux ;
- perte d'appétit ;
- nausées ou vomissements ;
- confusion ;
- coloration foncée des urines.

Dépression

Les signes comprennent : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel.

Informez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente l'un de ces symptômes pendant le traitement.

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- toux productive ;
- congestion nasale ;
- essoufflement ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (mal au ventre) ;
- diarrhée ;
- augmentation des expectorations ;
- nausées ;
- rhume* ;
- sensations vertigineuses* ;
- modifications de la flore bactérienne dans le mucus*.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- oppression thoracique ;
- rétrécissement des voies respiratoires ;
- congestion des sinus* ;
- congestion nasale ou nez qui coule ;
- infection des voies respiratoires supérieures ;
- mal de gorge ;
- rougeur de la gorge* ;
- éruption cutanée ;
- flatulences (« gaz ») ;

- vomissements ;
- augmentation du taux sanguin d'une enzyme (créatine kinase sanguine) ;
- taux élevés d'enzymes hépatiques détectés par les analyses de sang ;
- règles irrégulières ou douloureuses ;
- douleur dans l'oreille, sensation anormale au niveau de l'oreille* ;
- perception d'un tintement dans les oreilles* ;
- rougeur dans l'oreille* ;
- troubles au niveau de l'oreille interne (sensations de vertige ou de tournoiement)* ;
- masse dans le sein*.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- règles anormales, incluant l'absence de règles ou des règles peu fréquentes, ou des règles plus fréquentes ou plus abondantes que d'habitude ;
- augmentation de la pression artérielle ;
- congestion de l'oreille* ;
- inflammation au niveau des seins* ;
- gonflement des seins chez les garçons* ;
- modifications des mamelons ou mamelons douloureux*.

* Effets indésirables observés avec l'ivacaftor administré seul.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants

Les effets indésirables rapportés chez les enfants sont similaires à ceux observés chez les adultes et les adolescents. Cependant, des augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques ont été observées plus fréquemment chez les jeunes enfants que chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration pour **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmmps.be Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmmps.be et pour **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER ORKAMBI

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le sachet après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que votre enfant n'utilise plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS CE QUE CONTIENT ORKAMBI

Les substances actives sont le lumacaftor et l'ivacaftor. Orkambi 75 mg/94 mg granulés en sachet
Chaque sachet contient 75 mg de lumacaftor et 94 mg d'ivacaftor. Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet
Chaque sachet contient 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor. Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet
Chaque sachet contient 150 mg de lumacaftor et 188 mg d'ivacaftor.

Les autres composants sont : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hypermellose, povidone (K30) et laurilsulfate de sodium (voir « Orkambi contient du sodium » à la rubrique 2).
Comment se présente Orkambi et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés d'Orkambi sont de couleur blanche à blanc cassé. Les granulés sont conditionnés en sachets.

Boîte de 56 sachets (contenant 4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent, Dublin 9, D09 T665,
Irlande
Tél. : +353 (0)1 761 7299
Fabricant

Almac Pharma Services (Ireland) Limited Finnabair Industrial Estate
Dundalk Co. Louth A91 P9KD
Irlande

Almac Pharma Services Limited Seagoe Industrial Estate Craigavon
Irlande du Nord BT63 5UA
Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.